

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 253/06, 405/12, A61K 31/53		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/16949
			(43) Date de publication internationale: 6 juin 1996 (06.06.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01589 (22) Date de dépôt international: 1er décembre 1995 (01.12.95) (30) Données relatives à la priorité: 94/14544 2 décembre 1994 (02.12.94) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): PATOISEAU, Jean-François [FR/FR]; 7, rue Jules-Ferry, F-81100 Castres (FR). FAURE, Christian [FR/FR]; 16, rue Hérold, F-31200 Toulouse (FR). DUPONT-PASSELAIGUE, Elisabeth [FR/FR]; 23, rue Théron-Péridé, F-81100 Castres (FR). COURET, Françoise [FR/FR]; Chemin de Thil, F-31450 Corransac (FR). KOEK, Wouter [NL/FR]; Lotissement les Mignonades, F-81290 Viviers-les-Montagnes (FR). (74) Mandataire: SCHRIMPF, Robert; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, CA, JP, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	
(54) Title: NOVEL 3,5-DIOXO-(2H,4H)-1,2,4-TRIAZINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE AS DRUGS (54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE 3,5-DIOXO-(2H,4H)-1,2,4-TRIAZINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENT			
(57) Abstract Novel 3,5-dioxo-(2H,4H)-triazine derivatives of general formula (I): wherein R ₁ is hydrogen, a C ₁ -C ₄ alkyl radical, phenyl C ₁ -C ₄ alkyl or phenyl, the phenyl ring being optionally substituted by one or more groupings such as (C ₁ -C ₃) alkyl, hydroxyl, trifluoromethyl or halogen; R ₂ is hydrogen or a (C ₁ -C ₄) alkyl radical, n can be an integer from 2 to 6; A is a grouping of the aryl piperazino or benzodioxanyl-methylamino or pyridodioxanyl-methylamino type. The invention also concerns a method of preparing said derivatives and pharmaceutical compositions comprising at least one of the compounds of general formula (I) as the active ingredient.		<div style="text-align: right;">(I)</div>	
(57) Abrégé L'invention concerne de nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,4H)-triazine de formule générale (I), dans laquelle: R ₁ représente l'hydrogène, un radical alcoyle en C ₁ -C ₄ , phényl alcoyle en C ₁ -C ₄ ou phényle, le noyau phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C ₁ -C ₃ , hydroxyle, trifluorométhyle ou halogène; R ₂ représente l'hydrogène ou un radical alcoyle en C ₁ -C ₄ ; n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6; A représente un groupement de type aryl pipérazino ou benzodioxanyl-méthylamino ou pyridodioxanyl-méthylamino. Elle concerne également leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif au moins un des composés de formule générale (I).			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brazil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Sllovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TC	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

NOUVEAUX DERIVES DE 3,5-DIOXO-(2H, 4H)-1,2,4-TRIAZINES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENT.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de la 3,5-dioxo-(2H,
5 4H)-1,2,4-triazine fonctionnalisés en 2, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux médicaments anxiolytiques à profil non benzodiazépiniques, la découverte et le développement de la buspirone ont suscité un nombre important de travaux. De multiples observations permettent d'associer un dysfonctionnement du système sérotoninergique à certaines pathologies psychiatriques telles que l'anxiété ou la dépression (M. Hamon, H. Gozlan, Médecine/Sciences 1993, 9, 21-30). Ainsi, ces dernières années de nombreux composés présentant une affinité vis-à-vis des récepteurs 5HT_{1A} ont été revendiqués pour leur intérêt en thérapeutique humaine et plus particulièrement pour leur activité anxiolytique (J. Peergaard et al., current opinion in therapeutic patents, Janvier 1993, 101-128).

Des dérivés de la 3,5-dioxo-6-amino-(2H, 4H)-1,2,4-triazine ont été revendiqués par la demanderesse pour leur application en thérapeutique humaine (FR dépôt N° 93.08259/06.07.93).

Les composés de la présente invention se caractérisent par leur structure originale, leur puissante affinité vis-à-vis du récepteur 5HT_{1A} et leur profil pharmacologique.

Les composés de l'invention correspondent à la formule I,



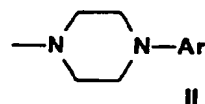
25 dans laquelle

- R₁ représente l'hydrogène, un radical alcoyle en C₁-C₄, phényl alcoyle en C₁-C₄ ou phényle, le noyau phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₃, hydroxyle, trifluorométhyle ou halogène.

30

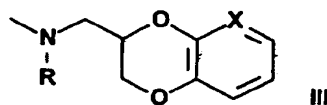
- R₂ représente l'hydrogène ou un radical alcoyle en C₁-C₄,
- n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6,
- A représente un groupement de type
 . aryl piperazino II

2



le groupement Ar représentant lui-même une structure aromatique telle que phényle, naphtyle, pyrimidyle, pyridyle, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, hydroxy, trifluorométhyle ou halogène,

. benzodioxanyl méthylamino ou pyridodioxanyl méthyl amino III



10

dans lequel R représente l'hydrogène ou un groupement alcoyle en C₁-C₃ et X représente un atome d'azote ou de carbone.

En outre, l'invention couvre les sels de composés de formule générale I avec les acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi que les différents énantiomères dans le cas de composés possédant un carbone asymétrique.

En particulier, n peut prendre les valeurs 2, 3 ou 4.

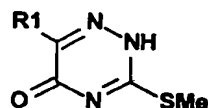
Les composés de l'invention peuvent être obtenus selon deux voies de synthèse différentes.

. Méthode A.

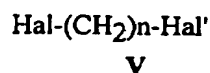
20

Elle est caractérisée en ce que :

1 - l'on traite un composé de formule générale IV

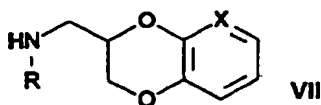
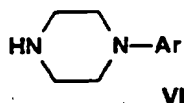


dans laquelle R₁ est tel que défini dans la formule I avec un dérivé dihalogéné de formule V



dans laquelle n est tel que défini dans la formule I, et Hal et Hal' représentent un halogène, de préférence respectivement le chlore pour Hal et le brome pour Hal'.
La réaction est conduite dans le diméthyl formamide en présence d'hydruure de sodium.

2 - Après hydrolyse acide, on traite par un dérivé de formule VI ou VII



dans lesquels Ar, R et X sont tels que définis dans les formules I, II et III.

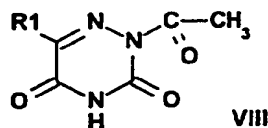
La réaction est effectuée par chauffage dans le toluène ou le xylène ou dans le butanol en présence de triéthylamine.

3 - On traite optionnellement par un dérivé R_2Y dans lequel R_2 est tel que défini dans la formule I et Y représentant le chlore, le brome ou l'iode, dans le diméthyl formamide en présence d'hydruure de sodium.

. Méthode B.

Elle est caractérisée en ce que :

1 - On traite un composé de formule VIII :



2 - On désacétyle en milieu acide tel que l'acide paratoluène sulfonique dans l'éthanol.

3 - On traite par un composé dihalogéné V tel que défini précédemment, dans le diméthyl formamide en présence d'hydruure de sodium, puis par un dérivé VI ou VII, tels que définis précédemment.

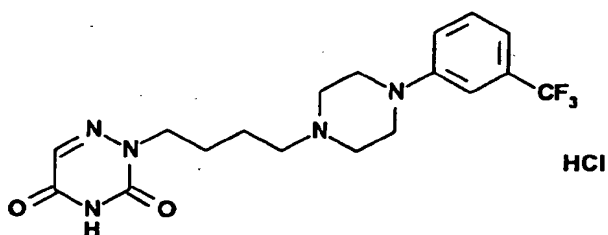
Les composés intermédiaires et finaux peuvent être, si on le désire, purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi, l'extraction, la filtration, la chromatographie sur gel de silice, la cristallisation.

Les matières premières utilisées dans les procédés décrits ci-dessus sont commerciaux ou aisément accessibles à l'homme de métier selon des procédés décrits dans la littérature.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

5 Les analyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus selon l'invention.

Exemple 1 : 2-[4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl]-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate **1** (méthode A).



10

a) 2-(4-chloro butyl)-3-méthylthio-5-oxo-(2H)-1,2,4-triazine **1a**.

A une suspension d'hydruide de sodium à 60 % dans l'huile de paraffine (3,52 g ; 0,088 mole) dans le DMF (40 ml), est ajoutée goutte à goutte une solution de
15 3-méthylthio-5-oxo-(2H)-1,2,4 triazine (11,45 g ; 0,08 mole) dans le DMF (100 ml). Après une heure d'agitation à température ambiante, on ajoute le 1-bromo-4-méthylthio-5-oxo-(2H)-1,2,4 triazine (11,45 g ; 0,08 mole) dans le DMF (100 ml).

Après une heure d'agitation à température ambiante, on ajoute le 1-bromo-4-chlorobutane (15 g ; 0,088 mole) et maintient une nuit sous agitation. Après concentra-
20 tion à sec sous vide le résidu est repris par l'eau (20 ml) et extrait au chlorure de méthylène (2 x 50 ml). Les phases organiques sont séchées (Na₂SO₄) et concentrées à sec sous vide pour donner le composé **1a** sous forme d'une huile brune (12,4 g).

CCM : gel de silice 60F254 Merck

Toluène - dioxane - triéthylamine 80 - 15 - 5

25 R_f = 0,33.

b) 2-(4-chlorobutyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **1b**.

Le composé **1a** (16 g) est chauffé dans l'acide chlorhydrique 2N (80 ml) à 100°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, le mélange est extrait au chlorure de méthylène (2 x 50 ml). Les phases organiques sont séchées (Na₂SO₄), évaporées à sec
30 sous vide puis reprises par l'éther éthylique bouillant (100 ml). Après concentration sous

vide et empilage au toluène, on obtient par filtration et séchage à 60°C sous vide, le composé 1b (2,62 g).

F = 93°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

5 CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,35.

c) 2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate 1.

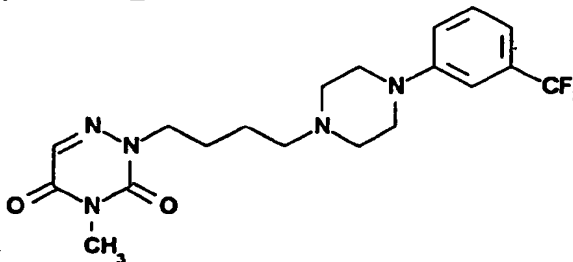
Le composé 1b (6,67 g ; 0,033 mole) et la 4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazine (15,3 g ; 0,066 mole) sont chauffés à sec pendant 7 heures à 120 - 130°C. On ajoute du xylène (40 ml) et on chauffe une heure supplémentaire à reflux. Après refroidissement et concentration à sec sous vide, le résidu est repris dans l'eau (30 ml) et dans l'éther éthylique (2 x 100 ml). Les phases organiques sont séchées (Na₂SO₄) et concentrées à sec sous vide. L'huile obtenue est reprise par l'éther éthylique (50 ml) puis additionnée goutte à goutte d'acide chlorhydrique dans l'éther éthylique (20 ml). Onessore un solide qui est cristallisé dans l'éthanol (50 ml). Après filtration, lavage à l'éther éthylique et séchage sous vide à 80°C, on obtient le composé 1 (3,77 g).

F = 200°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,27.

20 Exemple 2 : 4-méthyl-2-(4-(4(3-trifluorométhylphényl)-pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 2.



A une suspension d'hydruure de sodium à 60 % dans l'huile de paraffine (0,77 g ; 0,019 mole) dans le DMF (50 ml) on ajoute goutte à goutte le composé 1 (3,77 g ; 0,009 mole) puis après 2 heures d'agitation à température ambiante l'iodométhane (1,4 g ; 0,01 mole). Après une nuit à température ambiante, le mélange est concentré à sec sous vide puis le résidu repris par l'eau (100 ml) et extrait à l'éther éthylique (2 x 50 ml). Les phases organiques séchées (Na₂SO₄) sont concentrées à sec sous vide pour fournir une huile qui cristallise lentement.

Après recristallisation dans le 2-propanol et séchage sous vide à 60°C, on obtient le composé 2 (2 g).

F = 77°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

5 CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,52.

Exemple 3 : 4-méthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate 3.

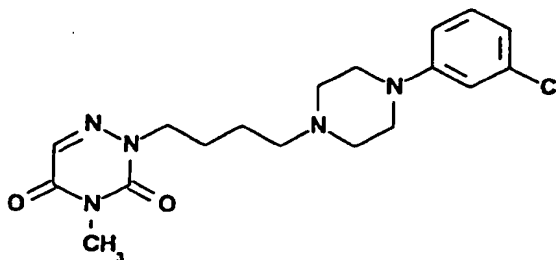
Le composé 2 (1,9 g) repris dans l'éther éthylique (40 ml) est additionné d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther éthylique. Le précipité blanc obtenu
10 est, après filtration, recristallisé dans l'éthanol (60 ml) et séché sous vide à 80°C pour donner le composé 3 (1,5 g).

F = 225°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,52.

15 Exemple 4 : 4-méthyl-2-(4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 4 (méthode B).



20 a) 2-acétyl-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 4a.

L'azauracile (50 g) est traité pendant 80 minutes au reflux de l'anhydride acétique (300 ml). Après refroidissement, et concentration à sec sous vide, on obtient par empilage au toluène (300 ml) le composé 4a (62,2 g).

F = 148°C

25 CCM : gel de silice 60F254

CHCl₃ - MeOH 90 - 10 ; R_f = 0,38.

b) 4-méthyl-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 4b.

A une suspension d'hydrure de sodium à 60 % (0,44 g ; 0,011 mole) dans le DMF (25 ml), est ajouté le composé 4a (1,55 g ; 0,01 mole). Après 1 heure sous agitation
30 tion à température ambiante, on ajoute l'iodométhane (1,56 g ; 0,011 mole) et maintient

une nuit sous agitation. Après concentration à sec sous vide, le résidu est repris par l'éthanol et l'acide p. toluène sulfonique (0,2 g) puis chauffé 2 heures au reflux. Après concentration à sec sous vide et reprise par l'eau (5 ml), on extrait au chlorure de méthylène, on sèche les phases organiques (Na_2SO_4) et on concentre à sec sous vide. Après
5 recristallisation dans le toluène (7 ml) et séchage à 50°C, on obtient le composé **4b** (0,74g).

F = 173°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl_3 - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0,49.

10

c) 4-méthyl-2-(4-chlorobutyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **4c**.

A une suspension d'hydruide de sodium à 60 % (2,46 g ; 0,062 mole) dans le DMF (25 ml) on ajoute le composé **4b** (7,11 g ; 0,056 mole) dans le DMF (70 ml). Après agitation 2 heures à température ambiante, on ajoute le 1-bromo-4-chlorobutane (10,55 g ; 0,062 mole) et on laisse une nuit sous agitation. Après concentration à sec
15 sous vide le résidu est repris à l'eau (15 ml) et extrait à l'éther éthylique (2 x 50 ml). Les phases organiques séchées (Na_2SO_4) et concentrées à sec sous vide conduisent au composé huileux **4c**.

CCM : gel de silice 60F254 Merck

Toluène - Acétate d'éthyle 70 - 30 ; Rf = 0,47.

20

d) 4-méthyl-2-(4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **4**.

Le composé **4c** (5,5 g ; 0,025 mole) et la 4-(3-chlorophényl)pipérazine (9,83 g ; 0,05 mole) sont chauffés pendant 3 heures au reflux du butanol (150 ml) en présence de triéthylamine (10 ml). Le mélange est concentré à sec sous vide, repris à
25 l'eau puis extrait à l'éther éthylique (2 x 50 ml). Les phases organiques séchées (Na_2SO_4) sont concentrées à sec sous vide pour donner une huile qui cristallise dans l'éther isopropylique (70 ml). Après recristallisation dans le 2-propanol et séchage sous vide à 40°C, on obtient le composé **4** (4,24 g).

F = 60 - 62°C

30

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl_3 - MeOH 95 - 5 ; Rf = 0,41.

Exemple 5 : 4-méthyl-2-(4-(4-(3-chlorophényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate **5**.

Le composé **4** (2,5 g) est repris dans l'éthanol (50 ml) et additionné d'une
35 solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. Après filtration, le précipité est

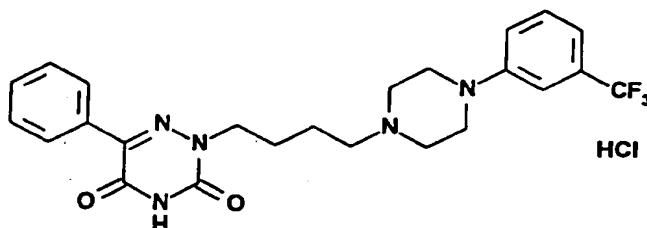
empâté dans l'éthanol bouillant (50 ml), essoré, lavé à l'éther éthylique et séché sous vide à 80°C pour donner le **5** (2,68 g).

F = 239°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

5 CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,43.

Exemple 6 : 6-phényl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2, 4- triazine chlorhydrate **6**.



10

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1, en utilisant au stade a) la 3-méthylthio-5-oxo-6-phényl-(2H)-1,2,4-triazine.

F = 100°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

15 CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,42.

Exemple 7 : 4-méthyl-6-phényl-2-(4-(4-(3 trifluorométhylphényl)-pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate **7**.

Ce composé est préparé à partir du composé **6** selon les procédés décrits aux exemples 2 et 3.

20

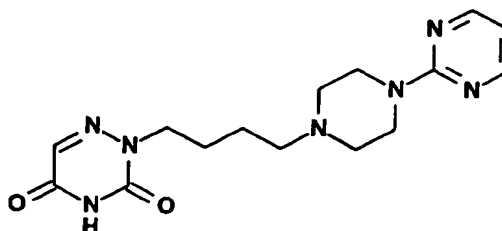
F = 89°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

Toluène - Dioxane - Triéthylamine 80 - 15 - 5 ; R_f = 0,49.

Exemple 8 : 2-[4-(4-pyrimidin-2- yl pipérazino)butyl]-3-5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **8**.

25



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1, en utilisant au stade c) la 4-pyrimidin-2-yl pipérazine.

F = 139°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

5 CHCl₃ - MeOH 90 - 10 ; R_f = 0,29.

Exemple 9 : 4-méthyl-2-(4-(4-pyrimidinyl-2)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 9.

Ce composé est préparé à partir du composé 8 selon le procédé décrit à l'exemple 2.

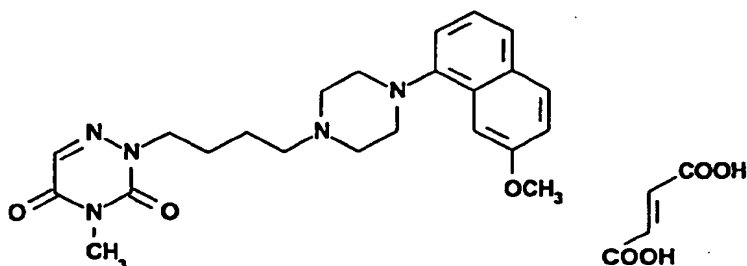
10 F = 93°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 R_f = 0,40.

Exemple 10 : 4-méthyl-2-(4-(4-(7-méthoxynaphtalène-1 yl) pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate 10.

15



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 4-(7-méthoxy-1-naphtyl) pipérazine et en salifiant par l'acide fumarique.

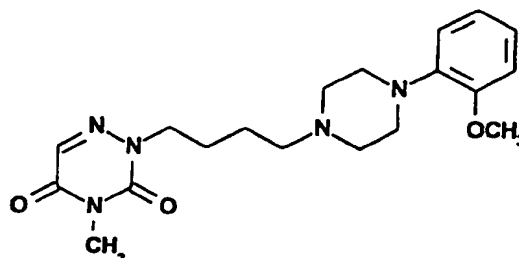
20 F = 172°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH 90 - 10 ; R_f = 0,68.

Exemple 11 : 4-méthyl-2-(4-(4-(2-méthoxyphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine 11.

10



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade a) la 4-(2-méthoxyphényl)pipérazine.

5

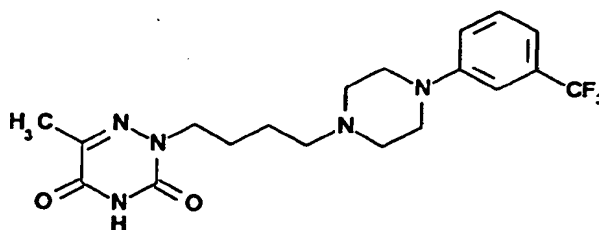
F = 72 - 74°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,31.

Exemple 12 : 6-méthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)-butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 12.

10



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1, en utilisant au stade a) la 3-méthylthio-6-méthyl-5-oxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine.

15

F = 123°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,30.

Exemple 13 : 4,6-diméthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate 13.

20

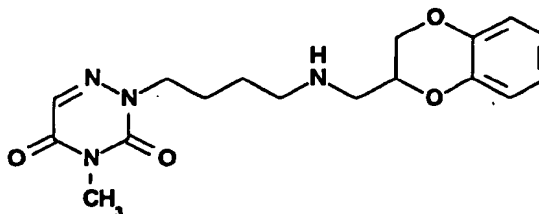
Ce composé est préparé à partir du dérivé 12 selon les procédés décrits aux exemples 2 et 3.

F = 208°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,66.

Exemple 14 : 4-méthyl-2-(4-(1,4-benzodioxane-2-yl méthylamino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **14**.



5

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 1,4-benzodioxan-2-yl méthylamine.

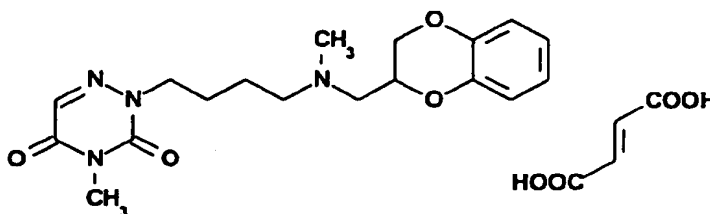
F = 70 - 72°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

10

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,31.

Exemple 15 : 4-méthyl-2-(4-(N-méthyl, 1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate **15**.



15

Le composé **14** (1,8 g) dans l'acide formique (48 ml) est traité par le formaldéhyde à 37 % (50 ml) à 100°C pendant 10 heures. Après concentration à sec sous vide, le résidu est repris à l'eau, alcalinisé à pH 11 et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 200 ml). Les phases organiques séchées (Na₂SO₄) sont concentrées à sec sous vide et purifiées par flash chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂-MeOH 95 - 5). On obtient par salification à l'acide fumarique le composé **15** (0,18 g).

20

F = 135°C

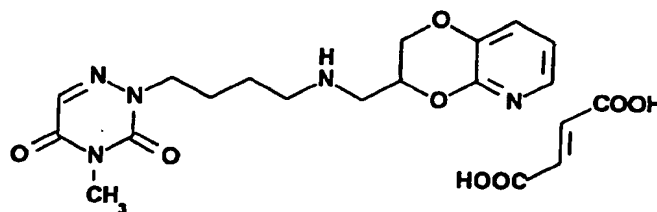
CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,36.

25

Exemple 16 : 4-méthyl-2-(4-(2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl méthylamino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate **16**.

12



Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) le 2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl méthylamine.

5

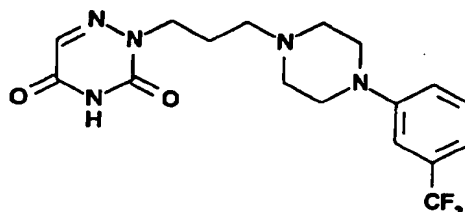
F = 147 - 148°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH 90 - 9 - 1 ; R_f = 0,40.

Exemple 17 : 2-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 17.

10



Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade 1a) le 1-bromo-3-chloropropane.

15

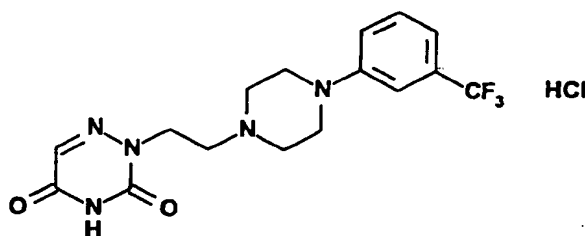
F = 140°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,21.

Exemple 18 : 2-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazino)éthyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate 18.

20



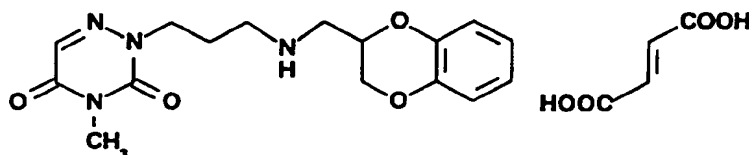
Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant au stade 1a) le 1-bromo-2-chloro éthane.

F = 250°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl₃ - MeOH 95 - 5 ; R_f = 0,32.

Exemple 19 : 4-méthyl-2-(3-(1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino)-propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate.



10

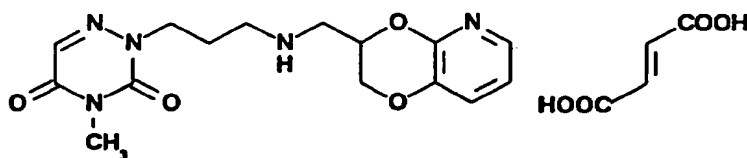
Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade 4c) le 1-bromo-3-chloropropane et au stade 4d) la 1,4-benzodioxan-2-yl méthylamine.

F = 161°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH 90 - 20 ; R_f = 0,63.

Exemple 20 : 4-méthyl-2-(3-(2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl méthylamino)propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate 20.



20

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade 4c) le 1-bromo-3-chloropropane et au stade 4d) la 2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl méthylamine.

F = 156°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH 90 - 10 ; R_f = 0,45.

Exemple 21 : 4-méthyl-2-(4-(4-(3,4-dichlorophényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 21.

25

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 4-(3,4-dichlorophényl)pipérazine.

F = 74°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

5 CH₂Cl₂ - MeOH 95-5 R_f = 0,45.

Exemple 22 : 4-méthyl-2-(4-(4-(2,3-dichlorophényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 22.

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 4-(2,3-dichlorophényl)pipérazine.

10 F = 116°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH 95-5 R_f = 0,30.

Exemple 23 : 4-méthyl-2-(4-(4-(3,5-dichlorophényl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 23.

15 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 4-(3,5-dichlorophényl)pipérazine.

F = 128°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH 95-5 R_f = 0,35.

20 Exemple 24 : 4-méthyl-2-(4-(4-(4-chloro-2-pyrimidinyl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 24.

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 4-(4-chloro-2-pyrimidinyl)pipérazine.

F = 104°C

25 CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH 90-10 R_f = 0,55.

Exemple 25 : 4-méthyl-2-(4-(4-(4-méthyl-2-pyrimidinyl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine 25.

30 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 4-(4-méthyl-2-pyrimidinyl)pipérazine.

F = 101°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck.

CH₂Cl₂ - MeOH 90-10 Rf = 0,50.

Exemple 26 : 4-méthyl-2-(4-(4-(4,6-diméthyl-2-pyrimidinyl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **26**.

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 4-(4,6-diméthyl-2-pyrimidinyl)pipérazine.

F = 120°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

10 CH₂Cl₂ - MeOH 90-10 Rf = 0,70.

Exemple 27 : 4-méthyl-2-(4-(4-(4,6-diméthyl-2-pyrimidinyl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **27**.

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 4-(4-trifluorométhyl pyrimidinyl)pipérazine.

15 F = 95°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH 95-5 Rf = 0,36.

Exemple 28 : 4-méthyl-2-(4-(4-(4-méthoxy-2-pyrimidinyl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine **28**.

20 Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la 4-(4-méthoxy-2-pyrimidinyl)pipérazine.

F = 87°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH₂Cl₂ - MeOH Rf = 0,40.

25 **Exemple 29 :** 4-méthyl-2-(4-(4-(3-méthoxy-2-pyridyl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate **29**.

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4 en utilisant au stade d) la (3-méthoxy-2-pyridyl)pipérazine puis en salifiant par l'acide fumarique.

F = 182°C

30 CCM : gel de silice 60F254 Merck

CH_2Cl_2 - MeOH 90-10 $R_f = 0,33$.

Exemple 30 : 4-méthyl-2-(4-(4-(2-pyrimidinyl)pipérazino)butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate 30.

Ce composé est obtenu en salifiant le composé 2 par l'acide fumarique.

5 F = 134°C

CCM : gel de silice 60F254 Merck

CHCl_3 - MeOH 95-5 $R_f = 0,40$.

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

10 Ainsi, ils ont fait l'objet d'une étude portant sur leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques du type 5-HT_{1A}.

L'étude de la liaison au récepteur 5-HT_{1A} est réalisée comme décrit par Sleight et Peroutka (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 343, 106-116, 1991). Pour ces expérimentations, des cortex cérébraux de rat sont utilisés. Le cerveau est dis-
15 séqué et le cortex est homogénéisé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C) maintenu à 4°C. L'homogénat est centrifugé à 39 000 x g pendant 10 minutes, le culot de centrifugation est mis en suspension dans le même volume de tampon et centrifugé à nouveau. Après une nouvelle mise en suspension dans les mêmes conditions, l'homogénat est incubé pendant 10 minutes à 37°C puis centrifugé à nou-
20 veau. Le culot final est mis en suspension dans 80 volumes de tampon de réaction contenant : pargyline (10^{-5}M), CaCl_2 (4 mM) et acide ascorbique (0,1 %) dans du Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C). La concentration finale de tissu dans le milieu d'incubation est 10 mg/tube.

Dans les expériences de saturation, les tubes de réaction contiennent 0,1 ml
25 de différentes concentrations (comprises entre 0,06 et 8 nM) de [³H]8-OH-DPAT , 0,1 ml de tampon de réaction ou de 5-HT (10^{-5}M , pour déterminer la liaison non-spécifique) et 0,8 ml de tissu.

Les expériences de déplacement sont réalisées comme décrit par Sleight et Peroutka (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 343, 106-116, 1991). Toutes les
30 dilutions de produits à étudier sont réalisées dans le tampon de réaction. Les tubes de

réaction contiennent 0,1 ml de [^3H]8-OH-DPAT (0,2 nM), 0,1 ml de produit à tester 6-7 concentrations (dilutions successives au 1/10) et 0,8 ml de tissu). Si l'affinité présumée des produits se situe dans le domaine nanomolaire, la plus faible concentration testée est 10^{-11} M, si le produit a une affinité présumée faible, la plus forte concentration testée
5 est 10^{-4} M. Les tubes de réaction sont incubés à 23°C pendant 30 minutes puis rapidement filtrés sous vide sur filtres Whatman GF/B, les tubes sont rinçés avec 2 x 5 ml de tampon Tris-HCl (50 mM, pH 7,4 à 25°C). La radioactivité recueillie sur le filtre est analysée en scintillation liquide en ajoutant 4 ml de liquide scintillant (Emulsifer Safe, Packard). Toutes les expériences sont réalisées en triple et répétées au moins 3 fois.

10 La constante de dissociation (K_D) et le nombre maximum de sites de liaison (B_{max}) pour le radioligand sont estimés à partir des expériences de saturation en utilisant le programme de régression non-linéaire EBDA/LIGAND. Cette méthode admet que la valeur du coefficient de Hill n'est pas différente de l'unité.

Les données des expériences de déplacement sont analysées respectivement
15 avec les modèles un site et deux sites et le F calculé permet de déterminer si le modèle deux sites est plus représentatif des données obtenues que le modèle un site. Les valeurs de pK_i sont données sous forme de moyenne \pm SEM de 3 à 5 expériences.

Le tableau 1 donne, à titre d'exemple, les pK_i 5-HT $_1A$ pour certains dérivés de l'invention, par rapport à la Buspirone.

Tableau 1 : affinité pour le récepteur 5-HT_{1A}

Composé n°	pKi
1	9.26
3	9.62
4	9.57
9	8.34
10	10.49
11	9.88
12	8.19
13	8.58
14	9.57
15	8.55
16	9.36
21	8.58
22	9.50
23	9.04
24	9.10
25	9.14
26	9.19
27	9.23
28	9.07
30	8.48
Buspirone	7.65

Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale I possèdent une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1A}.

L'activité centrale des composés de l'invention a été évaluée par leur capacité de provoquer le syndrome 5-HT, qui est caractérisé par une flexion et une extension alternées des pattes avant (reciprocal fore-paw treading : FPT), la rétraction de la lèvre

inférieure (lower-lip retraction : LLR) et par une posture où la surface ventrale de l'animal est en contact avec le sol de la cage avec les pattes arrières étendues (flat body posture : FBP).

Les expériences de l'évaluation du syndrome 5-HT sont réalisées chez le rat mâle (Sprague Dawley) selon la méthode décrite par F.C COLPAERT et al (Drug Dev. Res. 26, 21-48 ; 1992).

Le tableau 2 donne, à titre d'exemple, les doses actives (ED₅₀) pour certains dérivés de l'invention par rapport à un produit de référence, la Buspirone.

10

Tableau 2 : Syndrome 5-HT

Composé n°	ED ₅₀ : mg/kg ip		
	FBP	LLR	FPT
3	0.31	0.08	0.31
9	0.08	0.08	0.31
10	0.02	0.005	0.02
Buspirone	5.0	1.25	> 40

Les résultats des essais montrent que les composés de formule générale I possèdent, in vitro, une haute affinité pour les récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{1A}. In vivo, ils montrent une activité agoniste au niveau de ces récepteurs.

Les composés de l'invention peuvent donc être utiles pour le traitement de l'anxiété, la dépression, la douleur, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, les troubles de sommeil, pour la régularisation de la prise de nourriture, pour la régularisation de la sécrétion gastrique, et pour le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires tels que l'hypertension ou la migraine.

Les composés de la présente invention présentent une activité sur la prolifération des lymphocytes T et peuvent donc être utiles pour le traitement du virus HIV.

Les préparations pharmaceutiques contenant ces principes actifs peuvent être mises en forme pour l'administration par voie orale, rectale ou parentérale, par

20

exemple sous la forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops ou suspensions buvables, et contenir les excipients appropriés.

Il est également possible d'y associer d'autres principes actifs pharmaceutiquement et thérapeutiquement acceptables.

5

10

15

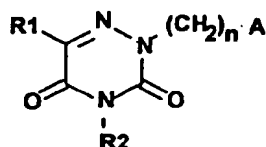
20

25

30

REVENDICATIONS

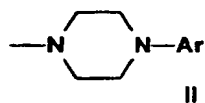
1) Nouveaux dérivés de 3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine correspondant à la formule I.



5

dans laquelle

- R₁ représente l'hydrogène, un radical alcoyle en C₁-C₄, phényl alcoyle en C₁-C₄ ou phényle, le noyau phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 10 groupements tels que alcoyle en C₁-C₃, hydroxyle, trifluorométhyle ou halogène,
- R₂ représente l'hydrogène ou un radical alcoyle en C₁-C₄,
- n peut prendre les valeurs entières de 2 à 6,
- A représente un groupement de type
- . aryl piperazino II

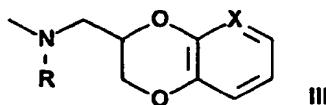


15

le groupement Ar représentant lui-même une structure aromatique telle que phényle, naphthyle, pyrimidyle, pyridyle, éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements tels que alcoyle en C₁-C₃, alcoxy en C₁-C₃, hydroxy, trifluorométhyle ou halogène,

20

. benzodioxanyl méthylamino ou pyridodioxanyl méthyl amino III



dans lequel R représente l'hydrogène ou un groupement alcoyle en C₁-C₃ et X représente un atome d'azote ou de carbone ainsi que les sels d'addition avec les acides

pharmaceutiquement acceptables, et les différents énantiomères dans le cas de composés possédant un carbone asymétrique.

2) Composés de formule générale I selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

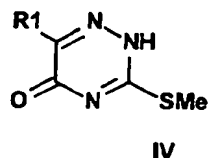
- 5 • 2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine, chlorhydrate,
- 4-méthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 4-méthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,
- 10 • 4-méthyl-2-(4-(4-(3-chlorophényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 6-phényl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,
- 15 • 4-méthyl-6-phényl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,
- 2-(4-(4-(2-pyrimidinyl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 4-méthyl-2-(4-(4-(2-pyrimidinyl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 20 • 4-méthyl-2-(4-(4-(7-méthoxy-1-naphtyl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate,
- 4-méthyl-2-(4-(4-(2-méthoxyphényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 6-méthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 25 • 4,6-diméthyl-2-(4-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,
- 4-méthyl-2-(4-(1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,

- 4-méthyl-2-(4-(N-méthyl N-1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate,
- 4-méthyl-2-(4-(2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl méthylamino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate,
- 5 • 2-(3-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 2-(2-(4-(3-trifluorométhylphényl) pipérazino) éthyl)-3,5-dioxo-(2H,4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,
- 4-méthyl-2-(3-(1,4-benzodioxan-2-yl méthylamino) propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine chlorhydrate,
- 10 • 4-méthyl-2-(3-(2,3-dihydro-1,4-dioxino-[2,3-b]-pyridin-2-yl méthylamino) propyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate,
- 4-méthyl-2-(4-(4-(3,4-dichlorophényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 4-méthyl-2-(4-(4-(2,3-dichlorophényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 15 • 4-méthyl-2-(4-(4-(3,5-dichlorophényl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 4-méthyl-2-(4-(4-(4-chloro-2-pyrimidinyl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 20 • 4-méthyl-2-(4-(4-(4-méthyl-2-pyrimidinyl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 4-méthyl-2-(4-(4-(4,6-diméthyl-2-pyrimidinyl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 4-méthyl-2-(4-(4-(4-trifluorométhyl-2-pyrimidinyl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 25 • 4-méthyl-2-(4-(4-(4-méthoxy-2-pyrimidinyl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine,
- 4-méthyl-2-(4-(4-(3-méthoxy-2-pyridyl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate,

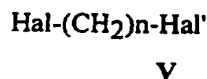
- 4-méthyl-2-(4-(4-(2-pyrimidinyl) pipérazino) butyl)-3,5-dioxo-(2H, 4H)-1,2,4-triazine fumarate.

3) Procédé de préparation des composés chimiques selon les revendications 1 et 2, caractérisé :

- 5 a) en ce que l'on traite un composé de formule générale IV :



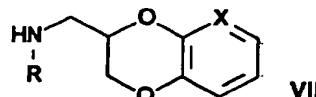
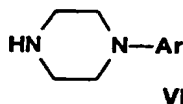
dans laquelle R₁ est tel que défini dans la revendication 1 avec un dérivé dihalogéné V,



10

dans laquelle n est tel que défini dans la revendication 1, et Hal et Hal' représentent un halogène de préférence respectivement le chlore pour Hal et le brome pour Hal',

- 15 b) en ce que, après hydrolyse acide, on condense un dérivé de formule VI ou VII :

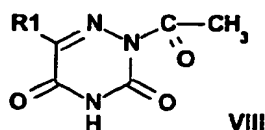


dans lesquels Ar, X et R sont tels que définis dans la revendication 1,

c) en ce que l'on alcoyle (R₂ ≠ H) par un dérivé R₂Y dans lequel R₂ est tel que défini dans la revendication 1 et Y représente le chlore, le brome ou l'iode.

- 20 4) Procédé de préparation de composés chimiques selon les revendications 1, 2 et 3, caractérisé :

a) en ce que l'on traite un composé de formule VIII :



dans lequel R_1 est tel que défini dans la revendication 1 par un halogénure d'alcoyle R_2Y dans lequel R_2 et Y sont tels que définis aux revendications 1 et 3,

b) en ce que l'on désacétyle un milieu acide puis condense un composé dihalogéné V, puis un dérivé VI ou VII, les composés V, VI et VII étant tels que définis
5 à la revendication 3.

5) A titre de médicaments, les composés définis selon l'une des revendications 1 ou 2.

6) Médicaments selon la revendication 5, utilisables dans le traitement des maladies nécessitant des agonistes de récepteurs $5HT_{1A}$ ou pour le traitement de l'an-
10 xiété, la dépression, la douleur, la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, les troubles du sommeil, la régularisation de prise de nourriture, la régularisation de la sécrétion gastrique, le traitement des désordres vasculaires, cardiovasculaires et cérébrovasculaires, ou du virus HIV.

7) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un com-
15 posé défini selon l'une des revendications 1 et 2.

8) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé défini selon l'une des revendications 1 et 2 en association avec tout excipient approprié.

9) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un com-
20 posé défini selon l'une des revendications 1 et 2 associé à un autre principe actif.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/01589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9501965	19-01-95	FR-A- 2707294 AU-B- 7127794	13-01-95 06-02-95
EP-A-559285	08-09-93	AU-B- 3395293 CA-A- 2090767 JP-A- 6009641 ZA-A- 9301343	09-09-93 07-09-93 18-01-94 24-09-93
EP-A-527081	10-02-93	FR-A- 2680172 AT-T- 132494 DE-D- 69207301 JP-A- 5194441 US-A- 5308844	12-02-93 15-01-96 15-02-96 03-08-93 03-05-94
EP-A-512755	11-11-92	AT-T- 115566 AU-B- 645681 AU-B- 1524192 CA-A- 2067929 CN-A- 1098098 DE-D- 69200893 DE-T- 69200893 ES-T- 2065133 GB-A,B 2255337 JP-A- 5170743 ZA-A- 9203081	15-12-94 20-01-94 05-11-92 03-11-92 01-02-95 26-01-95 13-04-95 01-02-95 04-11-92 09-07-93 28-10-93
US-A-5036070	30-07-91	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 95/01589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D253/06 C07D405/12 A61K31/53

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO,A,95 01965 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 19 January 1995 see the whole document & FR,A,2 707 294 cited in the application ---	1,5
A	EP,A,0 559 285 (AKZO N.V) 8 September 1993 see page 2 - page 3, line 5 ---	1,5
A	EP,A,0 527 081 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 10 February 1993 see page 2 - page 3, line 17 ---	1,5
A	EP,A,0 512 755 (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 11 November 1992 see page 2 ---	1,5
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *d* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 1996

Date of mailing of the international search report

25. 03. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-
national Application No
PCT/FR 95/01589

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,5 036 070 (MAGID A.ABOU-GHARBIA) 30 July 1991 see the whole document -----	1,5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/FR 95/01589

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D253/06 C07D405/12 A61K31/53

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,A	WO,A,95 01965 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 19 Janvier 1995 voir le document en entier & FR,A,2 707 294 cité dans la demande ---	1,5
A	EP,A,0 559 285 (AKZO N.V) 8 Septembre 1993 voir page 2 - page 3, ligne 5 ---	1,5
A	EP,A,0 527 081 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 10 Février 1993 voir page 2 - page 3, ligne 17 ---	1,5
A	EP,A,0 512 755 (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 11 Novembre 1992 voir page 2 ---	1,5
	-/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "A" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 7 Mars 1996	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 25.03.96
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Kyriakakou, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des. : Internationale No

PCT/FR 95/01589

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>US.A,5 036 070 (MAGID A.ABOU-GHARBIA) 30 Juillet 1991 voir le document en entier -----</p>	1,5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dep : Internationale No

PCT/FR 95/01589

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9501965	19-01-95	FR-A- 2707294 AU-B- 7127794	13-01-95 06-02-95
EP-A-559285	08-09-93	AU-B- 3395293 CA-A- 2090767 JP-A- 6009641 ZA-A- 9301343	09-09-93 07-09-93 18-01-94 24-09-93
EP-A-527081	10-02-93	FR-A- 2680172 AT-T- 132494 DE-D- 69207301 JP-A- 5194441 US-A- 5308844	12-02-93 15-01-96 15-02-96 03-08-93 03-05-94
EP-A-512755	11-11-92	AT-T- 115566 AU-B- 645681 AU-B- 1524192 CA-A- 2067929 CN-A- 1098098 DE-D- 69200893 DE-T- 69200893 ES-T- 2065133 GB-A,B 2255337 JP-A- 5170743 ZA-A- 9203081	15-12-94 20-01-94 05-11-92 03-11-92 01-02-95 26-01-95 13-04-95 01-02-95 04-11-92 09-07-93 28-10-93
US-A-5036070	30-07-91	AUCUN	